Planimetrische, histologische und histochemische Untersuchungen an der Aorta und am Kranzarteriensystem des Schweines

HUBERT PÜSCHNER

1965

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555206_0054

Aus dem Institut für Tierpathologie
der Universität München

Vorstand: Professor Dr. Hans Sedlmeier

PLANIMETRISCHE, HISTOLOGISCHE UND HISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN AN DER AORTA UND AM KRANZARTERIENSYSTEM DES SCHWEINES

Ein Beitrag zum Problem
der spontanen Arteriosklerose bei Haustieren

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Hubert Püschner
aus München

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. L. Kotter
Referent: Prof. Dr. H. Sedlmeier

Tag der Promotion: 26.2.1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

MEINEN LIEBEN ELTERN

I N H A L T

Einleitung 8

Literaturübersicht 9

Eigene Untersuchungen 15

Material 15
Methodik 15
Definitionen 18
Ergebnisse 19

Besprechung der Ergebnisse 25

Zusammenfassung 29

Literaturverzeichnis 31

EINLEITUNG

Mit vorliegenden Untersuchungen soll ein Beitrag über die Bedeutung der beim Schwein spontan vorkommenden Gefäßveränderungen arteriosklerotischer Art geleistet werden. Ziel der Arbeit war es, Veränderungen in der Aorta, die entweder bereits makroskopisch oder erst histologisch nachweisbar sind, mit Befunden an den Herzgefäßen vergleichend in Beziehung zu bringen und im weiteren eine genauere statistische Untersuchung über das typische Verteilungsmuster arteriosklerotischer Spontanveränderungen in der Schweineaorta anzustellen.

Mit einer speziellen histomorphologischen Fragestellung galt es zu klären, in welchem Umfange für das Zustandekommen arteriosklerotischer Frühveränderungen mikrothrombotische Prozesse wirksam sind. Damit knüpft diese Arbeit eng an die Untersuchungen von DAHME (1962 - 1964) und PREISER (1964) an und mag auch aus der Kenntnis der Untersuchungen dieser Autoren betrachtet werden.

LITERATURÜBERSICHT

Wohl über kein Problem der vergleichenden Pathologie wurde und wird noch heute so viel geschrieben wie über die Arteriosklerose. Es ist daher für den einzelnen Untersucher unmöglich geworden, die gesamte Literatur auch nur annähernd zu erfassen. Aus diesem Grunde soll auch nur in der vorliegenden Abhandlung auf besonders wichtig erscheinende, d.h. die unmittelbare Fragestellung berührende Arbeiten zurückgegriffen werden. So haben wir versucht im folgenden sämtliche Arbeiten zusammenzustellen, die sich morphologisch oder experimentell mit der Schweinearteriosklerose auseinandersetzen. Weitergehende zusammenfassende Betrachtungen mögen den einschlägigen Lehr- und Handbüchern entnommen werden (siehe z.B. DAHME in JOESTs Handbuch der Speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere). GOTTLIEB und LALICH (1954) sind die ersten, die systematisch Schweineaorten auf das Vorkommen von spontaner Arteriosklerose hin untersucht haben. Leider wandten sie keine Fettfärbung der ganzen Aorta an und so beziehen sich ihre Aussagen vor allem auf Sklerosierungen (fibrous plaques) schlechthin und nicht auf die mögliche Beteiligung von Lipidabscheidungen oder atheromatösen Prozessen. Sie kamen allerdings zu der Feststellung, daß arteriosklerotische Plaques mit dem Alter der Tiere an Zahl und Ausdehnung zunehmen und daß sie bestimmte Lokalisationen bevorzugen.

Nach Kenntnis der Untersuchungen anderer Autoren erscheint dabei die Annahme eigenartig, daß die Abdominalaorta von Arteriosklerose weniger betroffen sein soll als die Thoracalaorta. Von der Arteriosklerose des Menschen her ist ja bekannt, daß bevorzugt die Bauchaorta Veränderungen aufweist. Dieses Faktum wurde lange Zeit hindurch auf die aufrechte Körperhaltung des Menschen zurückgeführt, und so tauchte die Frage auf ob nicht GOTTLIEB und LALICHs Befunde diese Auffassung unterstreichen würden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Plaques fanden sie hauptsächlich Bindegewebszubildungen. Ferner beobachteten sie geringe Mengen sudanophiler Substanzen in oder um Fibroblasten, jedoch keine Cholesterinkristalle oder Fettvakuolen enthaltende Phagozyten. Auch das Vorkommen von Ödemen, Hyalinisierungen und Zerreißungen elastischer Fasern, sowie von Kalziumniederschlägen erwähnten sie. Die Ergebnisse RICCAs (1960), der nur die Brustaorta der Schweine untersucht hatte, decken sich mit denen der beiden genannten Forscher. Wichtig erscheint uns jedoch sein Hinweis, daß arteriosklerotische Veränderungen schon bei 6 Monate alten Schweinen sichtbar sein können.

Auf die große Ähnlichkeit der spontanen Arteriosklerose des Schweines mit der des Menschen haben dann SKOLD und GETTY (1961) hingewiesen. Sie kamen zu der Überzeugung, daß das Schwein ein ausgezeichnetes Versuchstier für die Arterioskleroseforschung abgeben müßte. Zu der gleichen Ansicht sind auch JENNINGS, FLOREY, STEHBENS und FRENCH (1961), bzw. FRENCH, JENNINGS, POOLE, ROBINSON und FLOREY (1963) gekommen, da sie nachdrücklich die Ähnlichkeit der Schweinearteriosklerose mit der des Menschen betont haben. Diese Tatsache ist umso bemerkenswerter, als es sich bei dieser Forschergruppe um Humanpathologen handelt. Sie erkennen die morphologische Gleichartigkeit des Leidens bei Mensch und Schwein an.

Weiter gestützt wurde die Auffassung über die morphologische Gleichartigkeit der Schweinearteriosklerose und der Arteriosklerose des Menschen durch die Beobachtungen LUGINBÜHLs, der bei 14jährigen Schweinen über Erscheinungen in der Aorta, den Koronargefäßen und in den Gehirnarterien berichten konnte, die den Gefäßveränderungen beim alten Menschen gleichen. Die große Ähnlichkeit in der Morphologie der Arteriosklerose bei Mensch und Schwein ist sowohl für den Humanpathologen als auch für den Veterinärpathologen nicht unbedeutend. Für den einen ergeben sich neue Gesichtspunkte zur vergleichenden Arterioskleroseforschung, während den anderen daneben noch die exakte Erforschung der Läsionen arteriosklerotischer Art bei der einen speziellen Tierart interessiert.

Nach den ersten, gleichsam tastenden Untersuchungen über die Arteriosklerose beim Schwein beschäftigen sich in der Folge zahlreiche Forscher näher mit diesem Problem. Dies geschah nicht zuletzt deshalb, weil sie an die große Bedeutung der Arteriosklerose bei diesem Tier, als einem Vertreter der Allesfresser, für die vergleichende Arterioskleroseforschung dachten. Morphologische Kriterien der Spontanarteriosklerose wurden näher charakterisiert. Dies geschah teils durch die Anwendung der Elektronenmikroskopie (FRENCH, JENNINGS, POOLE, ROBINSON und FLOREY (1963)) und teils durch histochemische Untersuchungsverfahren. Die Elektronenmikroskopie brachte eine Bestätigung der bisher lichtoptisch gefundenen morphologischen Gegebenheiten. Mit Hilfe der Histochemie gewann man weitere Einblicke in die Beschaffenheit der Arterioskleroseveränderungen. Sudanophile Substanzen konnten als eine Anhäufung von freien Cholesterinkristallen, Cholesterinestern, freien und gebundenen Fettsäuren sowie Triglyceriden und Phospholipiden erkannt werden (DAHME (1963 - 1964)). In flächengleicher Ausdehnung der gefundenen Lipidmassen werden auch saure Mucopolysaccharidansammlungen beobachtet. Hierauf weist besonders DAHME (1964) hin, Cholesterin kommt im Frühstadium der Arteriosklerose beim Schwein weni-

ger häufig vor. In älteren Veränderungen dagegen tritt es häufiger und zwar bevorzugt in Form von Kristallen auf.

Makroskopische und histologische Untersuchungen waren weiterhin unentbehrlich zur Erreichung genauerer Kenntnisse über die Schweinearteriosklerose, galt es doch zunächst einmal die Häufigkeit und damit die Bedeutung der arteriosklerotischen Gefäßveränderungen für das Schwein genauer zu erfassen. DAHME (1962) brachte in diesem Zusammenhang als erster Ergebnisse, die sich mit der flächenmäßigen Ausdehnung des Gefäßleidens in der Schweineaorta befassen. Anschaulich wird anhand planimetrischer Ergebnisse GOTTLIEBs und LALICHs Vermutung, die Arteriosklerose nehme mit dem Alter zu, gefestigt, widerlegt jedoch deren Meinung, daß die Aorta thoracalis stärker verändert sei als die Aorta abdominalis. DETWEILER (1962) sowie GRESHAM und HOWARD (1962) kamen zu ähnlichen Resultaten. Es ergaben sich aber nun in den zwei Hauptabschnitten, der Brust- und Bauchaorta, für den einen oder den anderen Teil gewisse Prädispositionen der Arteriosklerose. Häufig wiederkehrende Veränderungen arteriosklerotischer Art treten in bestimmten kleinen Regionalabschnitten der Aorta auf. Der Aortenbogen, die Abgänge der Intercostalarterien, der Arteria coeliaca und der Arteria mesenterica cranialis, ferner der Ursprung der Nierenarterien, sowie die Endaufzweigung der Aorta im Becken sind derartige Prädilektionsstellen. VASTESAEGER und DELCOURT (1962) brachten neben Daten, die den obigen gleichen, zum ersten Mal Vergleiche zwischen spontanen Arteriosklerosen beim Hausschwein und beim Wildschwein. Sie gelangten hierbei zu der Auffassung, daß die ruhige Lebensweise und die bessere Ernährung des Hausschweines, dessen größere Anfälligkeit für Arteriosklerose bedingen würden. Bedeutsam ist ihre Feststellung, daß sich das Haus- und das Wildschwein in den Lipoproteidfraktionen des Blutserums unterscheiden und daß dies vielleicht als Erklärung für die differierende Arterioskleroserate beider Tierarten dienen könnte. Ähnliche Verhältnisse trifft man auch, wie VASTESAEGER und DELCOURT (1964) berichten, beim Vergleich freilebender und in Gefangenschaft gehaltener Wildschweine an, in der Weise, daß die Lipoproteide beim in Gefangenschaft gehaltenen Wildschwein, wie beim Hausschwein, in der ß-Fraktion der Bluteiweißkörper massiert vorkommen, während sie beim freilebenden Wildschwein vorwiegend in der α-Fraktion liegen. Auch Faktoren, wie die vom Menschen einseitig betriebene Selektion werden von beiden als Grund für die unterschiedliche Arteriosklerosequote diskutiert.

Die morphologische Ähnlichkeit der Arteriosklerose bei Mensch und Schwein wurde von vielen hervorgehoben. Es treten aber auch viele gemeinsame Merk-

male des Stoffwechsels und, wie ROWSELL und Mitarbeiter (1958) glauben, auch enge Beziehungen im Gefäßsystem bei beiden Individuen auf. Aus diesem Grunde sind auch Ergebnisse über die Abhängigkeit der Arteriosklerose beim Schwein von der jeweiligen Fütterung nicht uninteressant. GRESHAM und HOWARD (1962) brachten Angaben über Futterarten und spontane Arteriosklerose, und kamen dabei zu dem Schluß, daß handelsübliche Futtermittel keine nennenswerten Unterschiede im Vorkommen arteriosklerotischer Veränderungen bedingen. Doch bereits 1958 fanden ROWSELL und Mitarbeiter nach Verfütterung von Butter und Margarine an Schweine ein gesteigertes Auftreten von Arteriosklerose. Butter hatte in diesen Untersuchungen einen stärkeren Effekt als Margarine, aber bei keiner von beiden Fettrationen konnte eine Zunahme des Blutcholesterins und der Phospholipide gesehen werden. Dazu widersprechende Angaben stammen von CALLOWAY und POTTS (1962), die bei Miniaturschweinen ein signifikantes Ansteigen des Serum-Cholesterinspiegels infolge reicher Fettnahrung, jedoch ohne erkennbare Auswirkungen auf Gefäßveränderungen, gefunden hatten. Schon 1958 brachten ROWSELL und Mitarbeiter in ihrer Arbeit Hinweise einmal auf die Bedeutung der höheren Blutgerinnungsquote bei der Arteriosklerose des Menschen und zum anderen Hinweise auf die Beschleunigung der Blutgerinnung durch Butter in der Nahrung. Diesen Fakten wandten sich GEISSINGER, MUSTARD, ROWSELL und DOWNIE (1962), MURPHY u. a. (1962) näher zu. Am Schwein demonstrierten sie Zusammenhänge zwischen der Bildung von Mikrothromben und deren Inkrustierung in der Aortenintima und der Arteriosklerose. Ihre Versuche führten sie dabei am natürlichen Gefäßsystem sowie an modellgetreuen Blutgefäßnachbildungen durch. An den Gefäßmodellen aus Plastik, die in den Kreislauf von Schweinen eingebaut wurden, fanden sie Ablagerungen thrombotischer Art, bevorzugt an bestimmten Stellen der Gefäße. So bildeten sich Mikrothromben in den Gefäßmodellen als auch in natura, gerade an Stellen mit rückläufigem Blutfluß oder wo Wirbelbildungen im Blutstrom auftreten. Zusammengesetzt sind diese Ablagerungen thrombotischer Art aus Fibrin, Thrombozyten, Leukozyten und Erythrozyten.

DAHME (1962 - 1964) und PREISER (1964) befaßten sich ebenfalls mit dem Problem der Mikrothromben. Sie versuchten mit Hilfe der Häutchenmethode nähere Aufschlüsse zu bekommen. Auch sie bestätigten, daß sich Thromben gerade an Stellen mit einer verminderten Blutströmung abzusetzen pflegen. Somit könnte leicht der Eindruck entstehen, daß mechanische Faktoren eine ausschlaggebende Rolle für die Thrombusentstehung bilden. MUSTARD u. a. (1962) konnten jedoch bei den Strömungsversuchen feststellen, daß nach langer fettreicher Ernährung von Schweinen, eine größere Ablagerungsquote als bei normal gefütterten Kontrolltieren auftrat. Auf diese Erkenntnis aufbauend versuchten DOWNIE

u. a. (1963) und MUSTARD und Mitarbeiter (1963) Zusammenhänge zwischen der Ernährung und der Thrombusbildung am Schwein näher zu charakterisieren. Sie fanden, daß gewisse Nahrungsstoffe wie z.B. Eigelb, Butter oder Schweinefett die Blutgerinnung und die Thrombenbildung zum Teil stark erhöhen. Diese Ergebnisse scheinen die von v. ROKITANSKY (1852) für die Arteriosklerose des Menschen aufgestellt und durch DUGUID (1946) wiederbelebte Theorie zu unterstützen. DUGUID hatte als erster die von v. ROKITANSKY nur theoretisch erwogene Ablagerung von Blutbestandteilen auf die Gefäßwand mit anschließender Inkorporierung als kausalgenetisches Prinzip für die Arteriosklerosegenese aufgezeigt. Er berichtete über die Ausbildung von Thromben auf der unveränderten Gefäßwand, die später mit Endothel überzogen und allmählich organisiert werden. Bei derartigen Inkorporierungen von Thromben kommen nun morphologisch gesehene Bilder zustande, die als eindeutige Arteriosklerosen anzusehen sind.

Immunhistologische Untersuchungen zum Nachweis von Fibrin in verschiedenen Stadien der menschlichen Arteriosklerose wurden von WOOLF und CRAWFORD (1960), von WOOLF (1961) und von HAUST und Mitarbeiter (1964) durchgeführt. Eindeutig konnten diese Untersucher Fibrin selbst in älteren arteriosklerotischen Plaques nachweisen. Der gedankliche Schluß, daß sich die Arteriosklerose nun schlechtain auf thrombotische Vorgänge hin entwickeln könnte, liegt damit nahe. Aber mit der Theorie der Fibrininkorporierung allein, alle morphologischen Probleme dieses Gefäßleidens erklären zu wollen, scheint derzeit nicht möglich und so kommt man wohl nicht darum herum, auch beim Schwein die Arteriosklerose als ein polyaetiologisches Geschehen anzusehen (DAHME (1964), VASTESAEGER und DELCOURT (1964)).

Großen Einfluß auf den Entwicklungsablauf der Gefäßveränderungen haben ohne Zweifel hämodynamische Faktoren. Dies wird einerseits deutlich durch die Darstellung von Gefäßwandauflagerungen an Stellen mit rückläufigem oder wirbelbildendem Blutfluß, wie es MUSTARD u. a. (1962) am Schwein demonstrierten. Andererseits weist DAHME (1962 - 1964) auf die Verstärkung der Verzweigungspolster hin, weil gerade diese Stellen einem erheblich größeren hämodynamischen Druck ausgesetzt sind. Als weitere Faktoren der kausalen Genese der Arteriosklerose sind Permeabilitäts- und Stoffwechselstörungen in Betracht zu ziehen (VASTESAEGER und DELCOURT (1964), DAHME (1962 - 1964)). Ausdruck einer solchen Permeabilitätsstörung, wie besonders BREDT (1957) für die Arteriosklerose des Menschen ausführte, können Quellungserscheinungen und die Ausbildung von Ödemen der Gefäßwand sein. Stoffwechselstörungen der Arterienwand können zu einer Anhäufung von Fettsubstanzen führen und so genau die gleichen Folgen

haben, wie eine allgemeine Störung des Fettstoffwechsels (DAHME (1964)). An Faktoren, wie die Ernährung, die Lebensweise und die Vererbung, welche die Arteriosklerose beim Schwein mit beeinflussen könnten, wurde häufig gedacht. Dies kommt zum Ausdruck in zahlreichen Fütterungsversuchen. ROWSELLs und Mitarbeiter (1960) sowie CALLOWAY und POTTS (1962) und in VASTESAEGER und DELCOURTs Vermutungen, daß die ruhige Lebensweise und die bessere Ernährung den stärkeren Befallsgrad beim Hausschwein gegenüber jenem des Wildschweines bedingen könnten. Auch diskutierten VASTESAEGER und DELCOURT die Einflüsse genetischer Faktoren auf die Arteriosklerose.

Zusammenhänge zwischen Arteriosklerose beim Schwein und dem Härtegrad des Wassers werden aufgrund statistischer Untersuchungen der World Health Organization an Schweinen aus verschiedenen Ländern wahrscheinlich. Dabei ist aber bei den Ergebnissen, welche dieser Annahme zugrunde liegen, auch an die Rassenunterschiede und eventuell damit zusammenhängende Arteriosklerose-Unterschiede zu denken (WHO-Meeting (1964)). Die Frage nach dem Einfluß harten oder weichen Trinkwassers wurde ja zunächst anhand bestimmter geographisch-pathologischer Beobachtungen an großen Menschenpopulationen in Japan (KOBAYASKI (1957, 1960)), den USA (SCHROEDER (1958 - 1960), SAUER (1959 - 1962) und MUSS (1962)) und England (MORRIS, CRAWFORD und HEADY (1961)) aufgeworfen. Weiches Wasser scheint demnach der Arterioskleroseentwicklung förderlich zu sein.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Material

Insgesamt gelangten Organe von 226 Schweinen, die am Schlachthof München gewonnen wurden, zur Untersuchung. Von 100 Herzen wurden histologische Schnitte angefertigt. 104 ganze Aorten und 122 Aortae abdominales wurden planimetrisch ausgewertet. Die Organe stammten zum Teil von Schweinen mit akuten Krankheiten, wie Maul- und Klauenseuche und Schweinepest.

Schwierigkeiten bereitete die Alterseinstufung der Tiere, sofern nicht Herdbuchnummern in den Ohren zu finden waren. Nach HABERMEHL (1961) (der einzig brauchbaren Altersbestimmungsmethode nach dem Durchbruch der Backenzähne) liegt die oberste Grenze für genaue Angaben beim Alter von 20 Monaten. So kommt es auch, daß die besonders interessierende Altersgruppe - 20 Monate bis nachweislich 6 Jahre - einen großen Zeitabschnitt im Vergleich zu den Altersstufen: einige Tage alt, 2 - 4 Monate, 4 - 8, 8 - 12 Monate (hauptsächlich etwa 6 Monate alt) und 12 - 20 Monate umfaßt, worauf später noch näher einzugehen sein wird.

Methodik

Die Organe (Herz und Aorta) wurden nach der Entnahme aus den frisch geschlachteten Schweinen vom Blut gereinigt und in Formalin 1 : 7 bis zur weiteren Untersuchung aufbewahrt.

1. Aortenplanimetrie

   Die in Formalin fixierten Aorten bzw. Aortenabschnitte wurden nach Ganzfärbung mit Sudan IV mittels einer Glasplatte plan gedrückt, um die ganze Intimafläche mit ihren Veränderungen so durch eine Direktpause auf Klarsichtfolie darstellen zu können (Abb. 1). Diese Zeichnungen der Aorta, vom Ursprung bis in die Endaufzweigung im Becken reichend, wurden nun nach Aorta thoracalis und Aorta abdominalis getrennt ausplanimetriert und ausgewertet. Dabei wurden sudanophile Stellen (fatty streaks) und erhabene Stellen (fibrous plaques) zu einer Einheit zusammengefaßt, da es unmöglich schien, die verschiedenen Veränderungen exakt voneinander zu trennen, da oft gleichzeitig am gleichen Ort Fetteinlagerungen, Verhärtungen (Kalkab-

lagerungen) und Sklerosen bindegewebiger Natur vorkommen.

2. Histologische Untersuchungen

Diese erstreckten sich sowohl auf unveränderte als auch auf sichtbar veränderte Stellen der Aorta.

Weiterhin wurden 100 Schweineherzen histologisch untersucht, indem pro Herz von je 8 verschiedenen Stellen sowohl Paraffin- als auch Gefrierschnitte angefertigt wurden.

Diese besonderen Abschnitte waren:

1. der Aortenursprung mit Semilunarklappe und Mitralisklappe,
2. das Herzohr mit linkem oberem Herzkammermuskel, sowie Mitralis und linke Kranzgefäße,
3. ein Papillarmuskel aus der linken Herzkammer,
4. das Herzseptum und der Ramus longitudinalis der Koronararterie,
5. das Herzseptum (Mitte, zentral) von linker bis rechter Kammer reichend,
6. die Arteria pulmonaris samt deren Klappe und einem Muskelstück aus der rechten Kammer,
7. das Herzohr, die rechten Kranzgefäße und der obere rechte Herzmuskel,
8. ein Papillarmuskel aus der rechten Kammer.

An Färbungen wurden herangezogen:

1. die Hämalaun-Eosinfärbung nach P. Mayer,
2. die Weigert'sche Elastica-van Gieson-Färbung,
3. die Weigert-Elastica-Hämalaun-Färbung,
4. die Lendrum'sche Modifikation der Mallory-Färbung zum Fibrinnachweis,
5. die PAS-Färbung zur Darstellung von Polysacchariden,
6. die Toluidinblau-Färbung in saurem Milieu (pH 3,2) zur Darstellung saurer Mucopolysaccharide,
7. die Sudan IV-Färbung,
8. der Fettnachweis mittels Chlorophyll,
9. die Schultz'sche Cholesterinnachweismethode,
10. die OTAN-Methode nach Adams zum Phospholipidnachweis,
11. die Hämatoin-Methode nach Baker zum Phospholipidnachweis,
12. die Nilblausulfat-Methode nach Menschik zum Phospholipidnachweis.

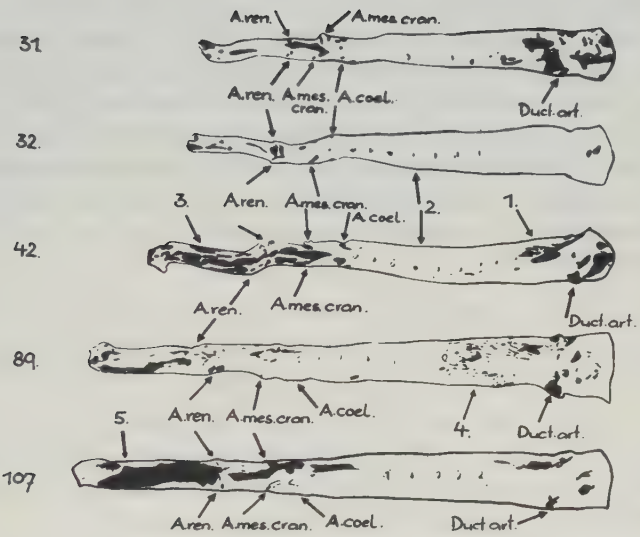


Abb. 1: Beispiele von Aortendirektpausen;
schwarze Flecke stellen arteriosklerotische Veränderungen dar. Fatty streaks bei 1. und 4. in typischer Lokalisation. Sklerose an den Abgängen der Interkostalarterien bei 2. Bei 3. und 5. beetförmige Plaques in der Abdominalaorta.

Nr. 31: Eber, kastriert, 185 kg lebend, 20 Monate und 23 Tage alt; Aorta thoracalis 11,15 %, Aorta abdominalis 13,10 %, gesamte Aorta 11,62 % verändert.

Nr. 32: Mutterschwein, 167 kg lebend, älter als 12 Monate; Aorta thoracalis 0,94 %, Aorta abdominalis 10,48 %, gesamte Aorta 2,98 % verändert.

Nr. 42: Mutterschwein, 207 kg lebend, älter als 20 Monate; Aorta thoracalis 10,20 %, Aorta abdominalis 33,45 %, Aorta gesamt 17,76 % verändert.

Nr. 89: Eber, kastriert, 222 kg lebend, älter als 20 Monate; Aorta thoracalis 9,38 %, Aorta abdominalis 17,46 %, Aorta gesamt 11,78 % verändert.

Nr. 107: Mutterschwein, 282 kg lebend, älter als 20 Monate; Aorta thoracalis 7,09 %, Aorta abdominalis 47,90 %, Aorta gesamt 19,92 % verändert.

Aorta Nr. 107 in natura 68,5 cm lang

Bevor nun Ergebnisse unserer Untersuchungen angeführt werden, sollen Definitionen wiedergegeben werden, wie sie auf einem WHO-Treffen der vergleichenden Arterioskleroseforschung 1964 in Brüssel erarbeitet wurden. Mit diesen Begriffsbestimmungen soll eine weitgehende Klarstellung der Ansichten zum Problem der Arteriosklerose möglich werden. Überblickt man nämlich die Literatur, so wird es offensichtlich, daß die Meinungen über Arteriosklerose, Atherosklerose und Atheromatose usw. und über die Nomenklatur zum Teil weit auseinandergehen. Immerhin kann aber festgestellt werden, daß der in manchen Lehrbüchern vertretene Standpunkt, beim Tier gäbe es keine Arteriosklerose als überwunden gelten muß.

Definitionen

Arteriosklerose ist eine Verdickung der Arterienwand infolge Zunahme mesenchymalen Gewebes, mit oder ohne Degeneration und spezifischen Ablagerungen einhergehend. Die Intima ist im allgemeinen verändert, aber der Prozeß kann gleichzeitig auch andere Schichten erfassen.

Atherosklerose ist ein Typ der Arteriosklerose, charakterisiert durch eine verschiedene Zusammensetzung der Intimaveränderungen der Arterien, bestehend aus der Ansammlung von Lipiden, zusammengesetzten Kohlehydraten, Blut und Blutprodukten, Gewebe mesenchymalen Ursprungs und aus Kalziumablagerungen. Oft damit verbunden sind Mediaveränderungen.

Fatty streak = Fettfleck-Fettstreifen stellen einen kaum erhabenen Streifen oder Fleck in der Arterienintima dar, der sich deutlich mit fettlöslichen Farbstoffen anfärbt.

Fibrous plaque = Fibröse Platte ist eine feste erhabene Intimaveränderung, die im frischen Zustand hellgrau, glänzend und durchscheinend ist. Nach der Färbung ist sie partiell oder ganz von sudanophilen Ablagerungen bedeckt. Wenn eine Läsion irgendeine Hämorrhagie, Thrombose, Ulzeration oder Kalzifikation zeigt, dann erfolgt die Einordnung danach und nicht unter dem Begriff "fibrous plaque".

Calcification = Kalkablagerung Es handelt sich um Stellen in denen Kalziumablagerungen entweder sichtbar oder tastbar sind, welche aber keine darüberliegende Hämorrhagie, Ulzeration oder Thrombose zeigen.

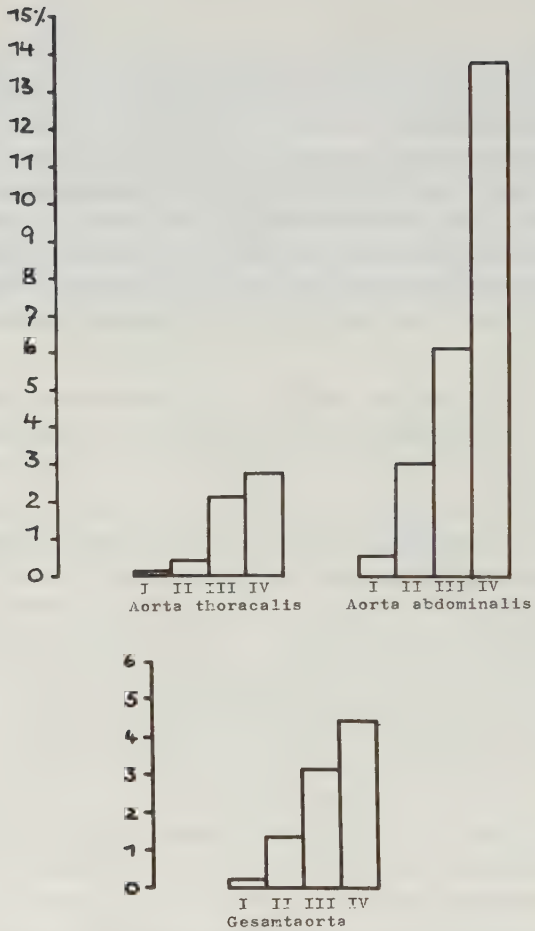
Ergebnisse

Aortenplanimetrie

Wie bereits mehrere Untersucher feststellten, so zeigte sich auch bei unseren Ergebnissen eine rasche Zunahme der Intimaveränderungen der Gefäße mit steigendem Alter. Dies wird sehr deutlich in den drei grafischen Darstellungen. Auffällig ist das Überwiegen der Veränderungen in der Pars abdominalis der Aorta, analog den Verhältnissen beim Menschen. Unterschiede, welche durch das verschiedene Geschlecht der Tiere bedingt sein könnten, konnten jedoch nicht beobachtet werden.

Auffallend ist die hohe Befallsquote der untersuchten Schweine mit arteriosklerotischer Veränderung; waren doch, abgesehen von den jüngsten Altersgruppen (0 - 4 Monate), nur bei einem Tier (4 - 8, 8 - 12 Monate) keine Veränderungen festzustellen.

Weiter ins Auge springend ist eine meist typische Lokalisation der Läsionen, wie die Abb. 1 zeigt. Hauptsitz der Arteriosklerose-Veränderungen sind, angefangen im Aortenbogen bis zum Zwerchfell, besonders die Gefäßabzweigungen. Besonders deutlich sind die Umgebungen der Interkostalarterien betroffen. Die Sklerosierung im Bereiche des Ductus arteriosus, normalerweise in jeder Aorta vorkommend, ist wohl im Sinne einer Physiosklerose zu werten. Hinter dem Zwerchfell, also in der Bauchaorta, haben wir besondere Prädilektionsstellen am Ursprung der Arteria coeliaca, der Arteria mesenterica cranialis und an den Arteriae renales, sowie in der Endaufzweigung (Trifurcatio) der Aorta. Bedeutsam ist weiter das fast regelmäßige Vorkommen der Veränderungen in longitudinaler Ausdehnung, d.h. strömungsdynamisch ausgerichtet. Richtiggehende, quer zum Strömungsverlauf stehende Intimaverdickungen werden höchst selten gesehen und zeigen dann meist rein fibrösen Charakter, bar jeglicher Fetteinlagerung. Schmetterlingartige Gebilde jedoch, wie sie MUSTARD und Mitarbeiter (1962) bei Strömungsversuchen an 90°-Abzweigungen von Gefäßen fanden, wurden nicht, bzw. in nicht typischer Form, beobachtet.



Die grafischen Darstellungen 1 - 3 zeigen in Prozent ausgedrückte arteriosklerotische Veränderungen der Aorta bei vier verschiedenen Altersstufen:

Gruppe I 2 - 4 Monate alte Schweine

Gruppe II 4 - 12 Monate (meist jedoch 6 - 7 Monate alt)

Gruppe III älter als 12 Monate

Gruppe IV älter als 20 Monate

Tiere, die jünger als 2 Monate waren, hatten keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen.

Die Figuren 1 und 2 zeigen die Verteilung der Veränderungen aufgeschlüsselt nach Thorakal- und Abdominalaorta, während Figur 3 die Gesamtaortenflächen berücksichtigt.

Histologische Untersuchungen

Makroskopisch konnten also bereits verschiedene Formen der Läsionen unterschieden werden, die histologisch näher charakterisiert wurden.

1. Fettstreifen oder Fettpunkte (fatty streaks)

Sie sind nur selten bei geringgradig veränderter Intima und dann hauptsächlich in der Aorta thoracalis abseits von Gefäßabzweigungen anzutreffen. Die Mehrzahl der Fettstreifen geht einher mit einer mäßigen Intimaproliferation, die makroskopisch kaum auffällt (Abb. 2).

Die sudanophilen Substanzen einer derartigen Läsion setzen sich vorwiegend aus Neutralfett und freien Fettsäuren, weniger aus Cholesterin und dessen Estern zusammen. Dabei wird nur wenig Fett von Lipophagen gespeichert und die Hauptmasse der Fettsubstanzen ist diffus oder in Form von Tropfen in die Interzellularsubstanz eingestreut. Cholesterin, sowohl in kristalliner Form als auch verestert, kann mit Hilfe der Schultz'schen Nachweismethode oder unter Anwendung von polarisiertem Licht häufiger in dickeren und älteren Plaques gefunden werden. Zum Teil tritt dann auch Fett gleichzeitig in tieferen Schichten der Media auf. Eine mäßige bis deutliche Zunahme saurer Mucopolysaccharide in der innersten Mediaschicht gehört ebenfalls zu den typischen histologischen Befunden dieses Stadiums.

2. Einfache und atheromatöse Sklerosen der Aortenintima

Die Verdickungen der Intima können anfangs in einer Ödematisierung des subendothelialen Gewebes bestehen. Die nachfolgende eigentliche Sklerosierung kommt zustande durch das Sprossen von kollagenen Fasern und das Einwachsen von glatten Muskelzellen aus der Media durch die aufgesplissene Lamina elastica interna hindurch. Oft kann aus der Schichtung von Intimaverdickungen auf eine schubweise Zubildung der Plaques geschlossen werden; so werden frische Ödeme auf soliden Plaques beobachtet (Abb. 3). Eine Zunahme von Polysaccharid-Substanzen wird mit steigender Sklerosierung deutlicher. Diese Vermehrung besonders der sauren Mucopolysaccharide und flüssiger Proteinkomplexe in der Media und der Basalzone der Plaques geht oft so weit, daß, begleitet von Faserquellung und Faserauflösung eine Homogenisierung eintritt.

Fetteinlagerungen treten in den zunächst fibrösen Plaques sehr verschiedenartig auf. Zum Teil findet sich Fett über die ganze veränderte Stelle diffus verteilt, andererseits treten Fettablagerungen nur am Rande der Läsionen als Saum oder Übergangszone zum unveränderten Gewebe hin auf. Bei den Fettsubstanzen handelt es sich um Triglyceride, freie Fettsäuren, Cholesterin und Phospholipoide (Abb. 4).

Bei starker Lipidansammlung erscheint das Cholesterin auch kristallin, was besonders in älteren Plaques häufig zu beobachten ist.

Als weitere amorphe Substanz zeigt sich in den Plaques eine Kalkablagerung, wahrscheinlich auf dystrophischer Basis entstanden. Spätstadien der Arteriosklerose, wie sie LUGINBÜHL bei 14 Jahre alten Schweinen, JENNINGS und andere beobachteten, wurden von uns nicht gefunden, denn es fehlte anscheinend eine wichtige Voraussetzung, nämlich das hohe Alter der Tiere.

Bei der Auswertung unseres Materials haben wir natürlich herauszufinden versucht, welche Rolle etwa mikrothrombotische Prozesse bei der Einleitung eines sklerotischen Geschehens spielen könnten, nachdem von einigen Untersuchern bereits diese Frage am Beispiel der Schweinearteriosklerose diskutiert worden war (vergleiche Literaturbesprechung). Unter Anwendung der verschiedenen, angegebenen Gewebsfärbungen besonders des Fibrinnachweises nach LENTRUM, haben wir eine Reihe von Lokalisationen im Aortenverlauf überprüft, wobei besonderes Augenmerk auf offensichtlich frühe Stadien einer Intimaverdickung oder kissenförmige Intimaerhöhung gelegt wurde. Auf diese Weise gelang es uns zwei Grundtypen von Mikrothrombosen ausfindig zu machen, die von der Gefäßintima inkorporiert werden und damit Ausgangspunkt für Intimasklerosen sein können. Der erste Typ ist vorwiegend auf die Thorakalaorta beschränkt und tritt in der Weise auf, daß sich Thrombozyten in größerer Zahl auf dem Endothel niederschlagen, um alsbald sekundär von Endothelzellen überzogen und damit inkorporiert zu werden.

Im weiteren bilden sich vom Mesenchymlager der Intima her kollagene Fasern in meist ganz erheblichem Umfange zu. Eine eigentliche Resorption des inkorporierten Materials scheint jedoch nicht stattzufinden oder jedenfalls nicht unmittelbar in Erscheinung zu treten. Die meist in nesterförmiger Weise vorliegenden Inkorporationen werden mit Fortschreiten der Bindegewebszubildung kleiner und kleiner und gelangen scheinbar auch immer mehr in die Tiefe der fibrösen Plaques, da neue Faserzubildungen die älteren überlagern. Erst relativ spät verschwinden die inkorporierten Elemente vollständig. Dann allerdings ist den Plaques nicht mehr anzusehen, ob sie als Folge von Inkorporationen oder auf andere Weise entstanden sind.

Die von uns in verschiedenen Stadien studierten Inkorporationen von Thrombozyten lassen klar erkennen, daß Lipide in größerem Umfang überhaupt nicht primär inkorporiert werden, was bedeutet, daß alle später in den Plaques auftretenden Fettsubstanzen erst sekundär inbibiert sein können. Tatsächlich lassen sich an der Basis der Plaques von einem gewissen Zeitpunkt an Fetttröpfchen erkennen, welche zum Teil sekundär zellular gespeichert werden, im übrigen aber wohl als Beginn einer atheromatösen Desintegration des Gewebes aufgefaßt werden dürfen.

Der zweite Typ mikrothrombotischer Inkorporationen findet sich vorwiegend in der Abdominalaorta. Er zeichnet sich im Gegensatz zu dem erst beschriebenen dadurch aus, daß die mikrothrombotischen Niederschläge hauptsächlich aus Fibrin und nur zum Geringen aus Thrombozyten bestehen. Vermutlich handelt es sich dabei zunächst um Fibrinschleier, die alsbald vom Endothel überzogen werden. Topographisch gesehen kommen derartige Bilder hauptsächlich in der unmittelbaren Umgebung von Gefäßabzweigungen vor. Damit taucht natürlich die grundsätzliche Frage auf, ob die Intimasklerose in diesen Gebieten nicht überhaupt auf der Basis einer Inkorporation feinster Fibrinniederschläge beruht. Hinsichtlich der Lipidablagerungen in die Plaques gilt grundsätzlich das gleiche wie für den erst genannten Typ.

In beiden Fällen bleibt allerdings offen, ob man fortgeschrittene Sklerosestadien kombiniert mit frischen mikrothrombotischen Inkorporationen in ihrer Gesamtheit sicher als mikrothrombotisch induzierte Veränderungen einstufen darf.

3. Koronararterien

Grundsätzlich ist zu sagen, daß in den Koronargefäßen vergleichbare Verhältnisse wie in der Aorta beobachtet wurden. Besonders in den großlumigen extramuralen Abschnitten der Koronararterien bestehen die ersten Veränderungen arteriosklerotischer Art aus einer deutlichen Proliferation glatter Muskelzellen, welche sich durch die Lamina elastica hindurch erstrecken (Abb. 5). Bald darauf kommt es zur Zubildung von kollagenen Fasern und der fibröse Charakter der Veränderung wird deutlich. Mit Spezialfärbungen läßt sich in solchen Bezirken das Vorkommen größerer Mengen saurer Mucopolysaccharide nachweisen (Abb. 6). Gleichzeitig treten auch Fettablagerungen auf und zwar fast stets in gleicher Ausdehnung wie die Ansammlung von Mucopolysacchariden. Die sudanophilen Substanzen in den Koronargefäßwänden treten allerdings quantitativ, verglichen mit denen in der Aorta zurück, und nur bei vergleichsweise starker Lipidinbibition in der Aorta kann man erwarten, daß die Koronararterien auch ergriffen sind.

Hervorzuheben ist das bevorzugte Vorkommen von Sklerosierungen an den Sondereinrichtungen in den Kranzgefäßen, also an Stellen, welche kreislaufdynamisch stärker als die übrige Gefäßwand beansprucht werden. So sind in vielen Fällen als erstes die Verzweigungspolster in der Weise betroffen, daß sie zunächst hauptsächlich eine Kollagenzubildung erfahren. Fett- und Kalkabscheidungen erfolgen erst später.

Anscheinend setzt auch im Anschluß an solche Schichtpolster-Sklerosierungen eine Vergrößerung des Polsters ein und, allmählich ausbreitend, werden normale Wandabschnitte arteriosklerotisch verändert. Ganz deutlich läßt sich dabei das periodische Entstehen sklerotischer Läsionen erkennen, wenn auf einer älteren Polstersklerosierung jüngere Bildungen, z.B. Ödeme, oder weniger faserreiche Sklerosen sich entwickeln (Abb. 7).

Eine diffuse Intimaverdickung der Koronargefäße, so ähnlich wie sie MOVAT, MORE und HAUST (1958) in der Aorta des Menschen und GILLMANN (1962) bei 3 - 4 Jahre alten Schweinen in der Aorta beschrieben haben, gilt für das Schwein nicht als die Regel.

Betrachtet man die Kranzgefäße von ungeborenen Feten und Ferkeln von wenigen Tagen Alter, so sieht man, daß das Endothel der Koronargefäße dicht, d.h. ohne jede Zwischenzellenschicht der Lamina elastica aufliegt. Bilder mit gleicher Konfiguration kann man bis ins Alter von nachweislich sechs Jahren sehen, wenn auch bei den älteren Tieren häufig diese Ursprungsform durch eine stärkere Zubildung von Gewebe im subendothelialen Bereich verloren geht. Auf diese Weise wird der Abstand zwischen Endothel und Lamina elastica interna größer.

Veränderungen an der Lamina elastica interna selbst,welche anfangs eine einschichtige Membran ist, vollziehen sich im Laufe des Lebens zunächst als reine Verdickung der einschichtigen Membran. Dann kommt es zur Aufsplitterung in zwei, drei und noch mehr Lagen, die so weit gehen kann, daß nur noch elastische Faserreste zu sehen sind, welche aber keineswegs mehr an eine Lage der Lamina elastica erinnern. Es ist nun aber nicht so, daß sich die Elastica überall in den Koronargefäßen mit der Zeit aufsplittert, sondern Bilder der ursprünglichen Form der Elastica werden neben Aufsplitterungen hohen Grades nebeneinander beobachtet. In diesem Zusammenhang eine Regel aufstellen zu wollen, erscheint nicht möglich und das obige Ergebnis zeigt, daß sich die Intima nicht an allen Stellen mit steigendem Alter verdickt.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Im ersten Teil unserer Untersuchungen, die sich mit dem Verteilungsmuster der spontanen Atherosklerose des Schweines auseinandersetzten, konnten insoweit klare Ergebnisse erzielt werden als sich erstens eine rasche Zunahme der Atherosklerose mit dem steigenden Alter und zweitens eine deutliche Bevorzugung der Abdominalaorta nachweisen ließen. Diese Ergebnisse stimmen genau mit den von dem WHO-grading-committee erarbeiteten Daten überein. Keine signifikanten Differenzen zeigten sich im Vergleich der Aorten von weiblichen und männlichen Tieren, möglicherweise reicht hier aber die relativ geringe Zahl der untersuchten Fälle für einen solchen Vergleich nicht aus.

Vor der Planimetrie wurde an den Direktpausen der Aorten eine Schätzung, ob der Bauch- oder Brustteil der Aorta stärker verändert sei, durchgeführt. Dabei gab es von den 97 Fällen, wie sich später durch die Planimetrie zeigte, 15 Täuschungen, deren höchste bei einer Flächendifferenz von 9,38 % bei der Aorta thoracalis und 17,46 % bei der Aorta abdominalis liegt, was also mehr als 8 % Unterschied darstellt.

Aus diesem Ergebnis folgt die Überzeugung, daß genaue Angaben über Flächenveränderungen der Aorta, die allein für exakte Forschungen einen Wert besitzen, nur durch die Planimetrie erhalten werden können.

Genaue Werte aber über die Schwere des Befallgrades der Gefäße mit Arteriosklerose erhalten zu wollen, ist deshalb schwierig, weil die Läsionen verschieden stark in die Tiefe reichen und so auch die dritte Dimension berücksichtigt werden müßte. So werden oberflächlich gelegene Fettinfiltrate bei der Planimetrie genau so ausgewertet wie die stärksten Intimaproliferationen mit mächtigen Fett-, Cholesterin- und Kalkeinlagerungen.

Eingeschränkt wird die Genauigkeit der Planimetrie natürlich durch das Nachzeichnen und Umfahren der Läsionen mit der freien Hand. Schwierigkeiten ergeben sich auch beim Planpressen der Aorta, wo es leicht zu starken Verzerrungen (Dehnungen und Stauchungen) der Gefäßinnenfläche kommen kann. Es ist eben nicht leicht die Innenfläche eines "Rohres", zumal von diesem noch viele Abzweigungen abgehen, einwandfrei darzustellen. Das Problem ist mathematisch gesehen genauso schwierig wie die Fläche einer Kugel in einer Ebene als Viereck abzubilden. Dies ist auch nur annähernd genau möglich. Nicht nur eine Prädilektion der Bauchaorta für Arteriosklerose ist festzustellen, sondern auch

bestimmte Einzelabschnitte der Aorta zeigen immer wieder auftretende Veränderungen. So sind bevorzugt Gefäßabzweigungen aus der Aorta, angefangen vom Truncus brachiocephalicus über die Abgänge der Intercostalarterien, der Arteria coeliaca, der Arteria mesenterica cranialis und der Nierenarterien bis in die Endaufzweigungen der Aorta im Becken als Läsionsstellen besonderer Art anzusehen.

Man wird nun fragen müssen, welches die Ursachen für das bevorzugte Betroffensein der Abdominalaorta sein könnten. Sicher sind es strömungsmechanische Einflüsse, die in dem sich rasch verengenden und mit vielen Abzweigungen ausgestatteten abdominalen Aortenabschnitt zu einer besonderen Belastung der Gefäßwand führen. Damit ist jedoch noch nicht gesagt auf welche Weise sich die Kräfte des Blutstromes auf das Intimagewebe auswirken, d.h. ob es überhaupt vorwiegend mechanische-hämodynamische Belastungen sind oder ob etwa auch Störungen des Endothels und seiner Oberfläche im Sinne von Thrombosierungen eine Rolle spielen. Auffallend ist jedenfalls die relativ frühzeitige Sklerosierung im Bereich von Gefäßabzweigungen, die, in ganz ähnlicher Weise beim Menschen beobachtet, sowohl durch Anomalien des intimalen Saftstromes (LINZBACH) als auch durch Inkorporation von Mikrothrombosen (DUGUID) erklärt worden sind. Beim Schwein haben nun mittlerweile GEISSINGER, MUSTARD und ROWSELL (1962) in aufschlußreichen Versuchen gefunden, daß Mikrothromben, welche aus Fibrin, Blutplättchen, roten und weißen Blutkörperchen bestehen, sich bevorzugt an Gefäßabzweigungen, hier, sowohl in den natürlichen Gefäßen als auch in Strömungsmodellen außerhalb des Körpers (vgl. MUSTARD u. a. (1964)) niederschlagen. Auch DAHME (1964) und PREISER (1964) haben sowohl am Endothelhäutchenpräparat als auch am histologischen und histochemischen Präparat auf die Rolle mikrothrombotischer Prozesse bei der Pathogenese der Arteriosklerose des Schweines aufmerksam gemacht. Unsere eigenen in der vorliegenden Arbeit dargelegten Untersuchungen, die in Zusammenarbeit mit den beiden letztgenannten Autoren durchgeführt wurden, hatten ja vor allem zum Ziele die beteiligten Einzelprozesse an Endothel und Intima zu definieren. So konnten wir nicht nur die bereits zitierten Ergebnisse erhärten, sondern darüberhinaus feststellen, daß grundsätzlich zwei Formen der Mikrothrombose am Aortenendothel des Schweines stattfinden: einmal die rein thrombozytäre und zum anderen die thrombozytär-fibrinöse Form. Während erstere ausschließlich in der Brustaorta ohne Beziehungen zu Gefäßabzweigungen vorkommen, liegt bei der zweitgenannten Form eindeutig eine derartige Beziehung vor. Damit bleibt zunächst die Frage offen, welcher Art die Einflüsse sein könnten, die zu einer mikrothrombotischen Abscheidung auf dem Endothel der Brustaorta führen könnten. Es ist nicht gerade wahrscheinlich, daß es kreislaufdynamische Einflüsse

sind, zumal keinerlei Beziehungen zwischen den herdförmigen Thromben und den sonstigen Intimaveränderungen in diesem Aortenabschnitt, d.h. zu den mehr flächenförmigen Intimaverdickungen und Lipidosen, bestehen. Die unmittelbare Beziehung zwischen thrombozytär-fibrinösem Niederschlag und den Blutgefäßabzweigungen aus der Abdominalaorta läßt dagegen kaum Zweifel über die Entstehungsweise der Veränderungen zu. Wie bereits von den zitierten kanadischen Forschern am Blutgefäßmodell und an der Schweineaorta selbst dargetan, stehen die Niederschlagsbildungen in unmittelbarem Kontakt mit den Einflüssen des Blutstromes, wobei natürlich den mechanischen Kräften nicht der alleinige Kausalwert zukommen dürfte. Wie verschiedentlich dargetan, dürften nicht zuletzt qualitative Änderungen der Blutlipide einen nicht zu unterschätzenden Einfluß auf die Thrombusentstehung ausüben, wobei generell gesehen, langkettige, gesättigte Fettsäuren eine größere Wirkung haben als kurzkettige und langkettige ungesättigte Fettsäuren. Experimentelle Beobachtungen am Schwein liegen von MUSTARD und Mitarbeiter (1962) vor. Sie sind uns erst im Verlaufe unserer eigenen Untersuchungen bekannt geworden und haben unsere Interpretationsversuche immerhin weitgehend bestätigt. Unter rein morphologischen Aspekten betrachtet, geben die Mikrothrombosen und, vor allem, die sich an sie anschliessenden Inkorporationen einen guten Einblick in die Morphogenese der Intimasklerose und ihre lipidige Komplikation. Es ist dabei erstaunlich welch intensive Reaktion vom subendothelialen Mesenchymlager her einsetzt, sobald eine endotheliale Inkorporation mikrothrombotischen Materials zustandegekommen ist. Nach unseren Erfahrungen sind es vor allem Proliferationen von kollagenen Fasern, die für die Bildung von Intimaplaques verantwortlich gemacht werden können. Wir können dagegen nicht sagen, daß auch die glatten Muskelfasern an den Organisationsprozessen des inkorporierten Materials vordergründig beteiligt wären, wie dies für vergleichbare Vorgänge in der menschlichen Aorta getan wurde mit dem Hinweis, daß die glatten Muskelfasern aus dem Endothel selbst entstehen könnten (CRAWFORD und LEVENE (1952), HAUST und Mitarbeiter (1960)) bzw. von der Media her durch die elastischen Grenzlamellen einsprossen würden (HAUST und Mitarbeiter (1957, 1959)). Ganz anders liegen dagegen beim Schwein die Verhältnisse dort, wo Intimaverdickungen und -sklerosen nicht durch Inkorporationen mikrothrombotischen Materials, sondern durch reine Verstärkungen des Intimagewebes zustandekommen. Diese Vorgänge wurden ja bereits verschiedentlich und ausführlich von DAHME (1963) diskutiert. Wir konnten derartige Prozesse besonders am Kranzarteriensystem auffinden, wo die Intimasklerosen sich vorwiegend auf zweierlei Wegen zu entwickeln scheinen, und zwar einmal durch die fibröse Solidifikation von primären Intimaödemen und zum zweiten durch vorwiegend muskuläre Intimaverstärkungen. Sicher spielen Proliferationen

von glatten Muskelzellen in allen Fällen intimaler Sklerosierungen eine gewisse Rolle. Ihre Herkunft ist nicht immer klar zu bestimmen und eine Transformation aus anderen Mesenchymelementen nicht von der Hand zu weisen, wie ja auch die phago- und pinozytäre Eigenschaft dieser Gefäßmuskelzellen auf eine funktionelle Polyvalenz hindeutet.

Schließlich gilt es noch die Frage zu diskutieren, welche Rolle die Lipidosis im Rahmen der Morphogenese arteriosklerotischer Prozesse spielt. Hierzu wurde ja schon verschiedentlich festgestellt, daß offenbar qualitative Einflüsse von größerer Bedeutung zu sein scheinen als quantitative, was heißen will, daß die atheromatöse Komponente bei der Schweinearteriosklerose sich nicht auf der Basis überhöhter Blutlipidspiegel vollzieht. Unsere eigenen Untersuchungen lassen hierzu allerdings keine Schlüsse zu, d.h. sie müssen sich auf die formale Genese der lipidigen Komplikation der Intimasklerosen beschränken. Die wichtigste Feststellung, die sich hierbei machen läßt, ist die absolut sekundäre Rolle der Lipidosen. Gleichgültig welche Standortvariante der Intimasklerose vorliegt, ob durch Inkorporation oder durch reine Proliferation entstanden, die Lipidniederschläge treten nie als primäre Phänomene oder gar auslösende Ursachen auf. Sie sind damit vor allem als Indikatoren des gestörten Gefäßwandstoffwechsels aufzufassen; dies umso mehr als sie regelmäßig mit Anreicherung von Polysacchariden vorkommen. Beide, die Lipide wie die Polysaccharide, treten grundsätzlich zunächst in der Grundsubstanz auf. Intrazelluläre Lipidvorkommen zählen demzufolge als sekundäre Speicherungen und Phagozytosen. Die Lipide selbst sind ihrer Natur nach komplex, d.h. sie lassen sich histochemisch als Triglyceride, freie Fettsäuren, Phospholipide und Cholesterin definieren. Grundsätzlich gilt dabei, daß mit zunehmendem Alter die Lipidanreicherungen im sklerotischen Plaque reicher an Cholesterin werden, wobei mehr und mehr Kristallisationserscheinungen mit einer Gewebsauflösung in der Tiefe der Veränderungen einhergehen und so zum Atherom führen.

Zum Schluß unseres Interpretationsversuches möchten wir nochmals herausheben, daß die spontane Arteriosklerose beim Hausschwein ein vielphasisches Geschehen darstellt und ihren Ursprung in primären Störungen des Gefäßwandgewebes (Intima!) hat oder aber von einer thrombotischen Primärläsion mit sekundärer endothelialer Inkorporation ausgeht. Damit bietet diese Spontanarteriosklerose ein ideales Studienobjekt für die vergleichende Pathologie und erhärtet zugleich die zunächst von v. ROKITANSKY (1852) aufgestellte und in neuerer Zeit von DUGUID (1946) wieder für die menschliche Arteriosklerose diskutierte Theorie, daß arteriosklerotische Prozesse Ausdruck einer rezidivierenden thrombotischen Niederschlagsbildung auf dem Endothel sein können.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Hausschwein neigt zu einer frühzeitigen Entwicklung arteriosklerotischer Veränderungen insbesondere im Aortenbereich. Die dabei gefundenen histologischen Bilder entsprechen dem Grundtypus einer Atherosklerose, d.h. einer Intimaverstärkung mit gleichzeitiger Lipidanreicherung und atheromatöser Erweichung. Bereits im ersten Lebenshalbjahr treten typische Frühveränderungen auf, die rasch an Umfang und Intensität zunehmen, so daß regelmäßig am Ende des dritten Lebensjahres bereits ausgeprägte Bilder vorliegen. Die Bevorzugung des abdominalen Aortenabschnittes ist signifikant und wirft die Frage nach möglichen Ursachenkomplexen auf. In diesem Zusammenhang wurde die Frage einer möglichen Rolle mikrothrombotischer Prozesse mit sekundärer endothelialer Inkorporation überprüft, wobei gezeigt werden konnte, daß, neben den bereits bekannten fibrotischen und muskulären Intimaverdickungen, in der Schweineaorta in erheblichem Umfang Mikrothrombosen als Initialstadien späterer Sklerosen in Betracht kommen. Auf die Problematik der etwas unterschiedlichen morphologischen Verhältnisse in Brust- und Abdominalaorta wird näher eingegangen.

LITERATURVERZEICHNIS

BREDT, H., 1957, Die Morphologie der Arteriosklerose, Verh. dtsch. Ges. Path., 41, 11 - 23;

CALLOWAY, D. H. und P. B. POTTS, 1962, Comparison of atherosclerosis in swine fed a human diet or purified diets, Circulation Res. 11, 47 - 52;

CONNER, W. E. und J. C. F. POOLE, 1961, The effect of fatty acids and the formation of thrombi, Quart. J. exp. Physiol., 46, 1;

Ders. und J. C. HOAK und E. D. WARNER, 1962, Massive thrombosis produced by fatty acid infusion, Fed. Proc., 21, 60;

CRAWFORD, T. und C. I. LEVENE, 1952, The incorporation of fibrin in the aortic intima, J. Path. Bact., 64, 523 - 528;

DAHME, E., 1962, A few remarks concerning spontaneous arteriosclerosis in domestic swine, WHO-meeting, London (30. 11. bis 1. 12. 1962);

Ders., 1962/63, in JOESTs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere, 3. Aufl., Band II, Kapitel "Blutgefäße", 240 - 400, P. Parey Verlag, Berlin - Hamburg;

Ders., 1963, Die Bedeutung der nichtexperimentellen Arteriosklerose des Schweines für die vergleichende Pathologie, Verh. Dtsch. Ges. Path., 47, 382 - 387;

Ders., 1964, Some aspects of atherosclerosis in domestic swine, Bull. Soc. Roy. Zoll. d'Anvers., 34, 56 - 64;

Ders., 1964, Neue Ergebnisse der Arterioskleroseforschung beim Tier, Medizin und Ernährung (Sonderheft "Pathophysiologie des Fetttransportes und Fettstoffwechsels") 19 - 24;

Ders., Atherosclerosis and Arteriosclerosis in domestic animals, Ann. New York Acad. Sci. (im Druck);

DETWEILER, D. K., 1962 Summary of findings in slaughterhouse swine, WHO-meeting, London (30. 11. - 1. 12. 1962);

DOWNIE, H. G., J. F. MUSTARD und H. C. ROWSELL, 1963, Swine atherosclerosis: the relationship of lipids and blood coagulation to its development, Ann. New York Acad. Sci., 104, 539 - 562;

DOWNIE, H. G., E. A. MURPHY, H. C. ROWSELL und J. F. MUSTARD, 1963, Extracorporeal circulation: a device for the quantitative study of thrombus formation in flowing blood, Circulation Res., 12, 441 - 448;

DUGUID, J. B., 1946, Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis, J. Path., Bact., 58, 207 - 212;

Ders., 1948, Thrombosis as a factor in the pathogenesis of aortic atherosclerosis, J. Path. Bact., 60, 57 - 61;

FRENCH, J. E., M. A. JENNINGS, J. C. F. POOLE, D. S. ROBINSON und H. FLOREY, 1963, Intimal changes in the arteries of ageing swine, Proc. Roy. Soc. B, 158, 24 - 42;

GEISSINGER, H. D., J. F. MUSTARD und H. C. ROWSELL, 1962, The occurence of microthrombi on the aortic endothelium of swine, Canad. M. A. J., 87, 405 - 408;

GILLMANN, T., 1962, Preliminary notes on structure and pathology of pig arteries with special reference to age, pregnancy and parity, WHO-meeting, London (30.11. - 1.12.1962);

GOOTLIEB, H. und J. J. LALICH, 1954, The occurrence of arteriosclerosis in the aorta of swine, A. J. Path., 30, 851 - 855;

GRESHAM, G. A. und N. A. HOWARD, 1962, Atherosclerosis in pigs; a pilot survey, WHO-meeting, London (30.11. - 1.12.62);

HABERMEHRL, K. H., 1961, Die Altersbestimmung bei Haustieren, Pelztieren und beim jagdbaren Wild, P. Parey Verlag, Berlin - Hamburg, 115 ff.

HAUST, M. D., H. Z. MOVAT und R. H. MORE, 1957, Organization by smooth muscle cells (abstract), Am. J. Path., 33, 626 - 627;

Dies., 1959, The mechanism of fibrosis in arteriosclerosis, Am. J. Path., 35, 265 - 273;

Dies., 1960, The role of smooth muscle cells in the fibrogenesis of arteriosclerosis, Am. J. Path., 37, 377 - 389;

HAUST, M. D., J. C. WYLLIE und R. H. MORE, 1964, Atherogenesis and plasma constituents. I. Demonstration of fibrin in the white plaque by the fluorescent antibody technique. Am. J. Path., 44, 255 - 267;

JENNINGS, M. A., H. W. FLOREY, W. E. STEHBENS und J. E. FRENCH, 1961, Intimal changes in the arteries of a pig, J. Path. and Bact., 81, 49 - 61;

KOBAYASHI, J., 1957, On geographical relationship between the chemical nature of river water and death-rate from apoplexy, Berichte des Ohara Inst. f. landw. Biologie, 11, 12 - 21;

Ders., 1960, A chemical study of the average quality and characteristics of river water of Japan, Berichte des Ohara Inst. f. landw. Biologie, 11, 313 - 358;

LINZBACH, J., 1957, Die Bedeutung der Gefäßwandfaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose, Verh. Dtsch. Ges. Path., 41, 24 - 41;

LUGINBÜHL, H. R., 1964, WHO-meeting, Brüssel (13. - 15. 1. 64);

MORE, R. H. und M. D. HAUST, 1961, Atherogenesis and plasma constituents, Am. J. Path., 38, 527 - 537;

MORIS, J. N., M. D. CRAWFORD und J. A. HEADY, 1961, Hardness of local water-supplies and mortality from cardiovascular diseases in the county boroughs of England and Wales, Lancet, 1, 860 - 862;

MOVAT, H. Z., R. H. MORE und M. D. HAUST, 1958, The diffus intimal thickening of the human aorta with aging, Am. J., Path., 34, 1023 - 1031;

MURPHY, E. A. und J. F. MUSTARD, 1962, Coagulation tests and platelet economy in atherosclerotic and control subjects, Circulation, 25, 114 - 125;

MURPHY, E. A., H. C. ROWSELL, H. G. DOWNIE, G. A. ROBINSON und J. F. MUSTARD, 1962, Encrustation and atherosclerosis: the analogy between early in vivo lesions and deposits which occur in extracorporeal circulations, Canad. M. A. J., 87, 259 - 274;

MUSS, D. L., 1962, Relationship between water quality and death from cardiovascular disease, J. Am. Water Works Ass., 54, 1371 - 1378;

MUSTARD, J. F., E. A. MURPHY, H.C. ROWSELL und H. G. DOWNIE, 1962, Factors influencing thrombus formation in vivo, Am. J. Med., 33, 621 - 647;

Dies., 1963, Diet and thrombus formation: quantitative studies using an extracorporeal circulation in pigs, J. Clin. Invest., 42, 1783 - 1789;

Dies., 1964, Platelets and atherosclerosis, J. Atheroscl. Res., 4, 1 - 28;

PREISER, H., 1964, Endothelstudien an der Schweineaorta als Beitrag zur Arteriosklerosefrage, Vet. Diss., München;

RICCA, M., 1960, Contributo alla conoscenza delle alterazioni a carattere arterisclerotico della aorta del suino, Atti della Soc. Ital. delle Sci. Vet., 14, 1 - 4;

von ROKITANSKY, C., A manual of pathological anatomy, London The Sydenham Society 1852, Vol. 4, transl. from the German by G. E. Day, p. 272;

ROWSELL, H. C., H. G. DOWNIE und J. F. MUSTARD, 1958, The experimental production of atherosclerosis in swine following the feeding of butter and margarine, Canad. M. A. J. 79, 647 - 654;

Dies., 1960, Comparison of the effect of egg yolk or butter on the development of atherosclerosis in swine, Canad. M. A. J., 83, 1175 - 1186;

SAUER, H. I. und P. E. ENTERLINE, 1959, Are geographic variations in death rates from cardiovascular diseases real? J. Chron. Diseases, 10, 513 - 524;

SAUER, H. I., 1962, Epidemiology of cardiovascular mortality-geographic and ethnic, Am. J. Public Health, 52, 94 - 105;

SCHROEDER, H. A., 1958, Degenerative cardiovascular diseases in the orient, J. Chron. Dis., 8, 312 - 333;

Ders., 1960, Realtionship between hardness of water and death rates from certain chronic degenerative diseases in the United States, J. Chron. Dis., 12, 586 - 591;

Ders., 1960, Relationship between mortality from cardiovascular diseases and treated water-supplies, J. Am. Med. Ass., 17, 1902 - 1908;

Ders., 1961, Hardness of local water-supplies and mortality from cardiovascular disease, Lancet 1, 1171;

Ders., Trace metals, carciovascular disease and the water factor, im Druck;

SKOLD, B. H. und R. GETTY, 1961, Spontaneous atherosclerosis of swine, J. Am. Vet. Med. Ass., 139 655 - 660;

STAMPFL, B., 1962, Die Endothelialisierung von Gefäßwandauflagerungen, Verh. dtsch. Ges. Path., 46, 272 - 278;

VASTESAEGER, M. M. und R. DELCOURT, 1962, The comparative incidence of spontaneous arteriosclerosis in wild boars (sus scrofa L.) and in domestic pigs (sus scrofa domesticus), WHO-meeting, London (30.11. - 1.12.1962);

Dies., 1964, Aetiological considerations on spontaneous atherogenesis, Bull. Soc. Roy. Zool. D'Anvers., 34, 65 - 75;
WHO-Report, 1964, Informal meeting on corporative aspects of arteriosclerosis, Brüssel, 13. bis 15. Januar 1964;

WOOLF, N. und T. CRAWFORD, 1960, Fatty streaks in the aortic intima studied by an immuno-histological technique, J. Path. Bact., 80, 405 - 408;

WOOLF, N., 1961, The distribution of fibrin with in the aortic intima, Am. J. Path., 39, 521 - 532;

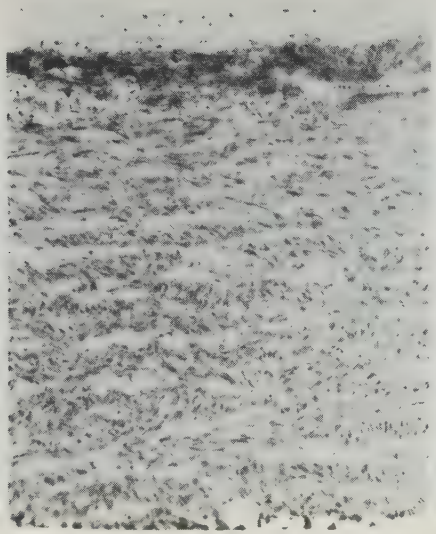


Abb. 2 Histologisches Bild eines sogenannten einfachen Fettstreifens in der Brustaorta eines 1 1/2 jährigen Schweines. Deutlich ist, neben der Lipidabscheidung an der Intima-Media-Grenze, die leichte ödematöse Auflockerung der subendothelialen Zone zu sehen.

H-Sudan IV, 160 x

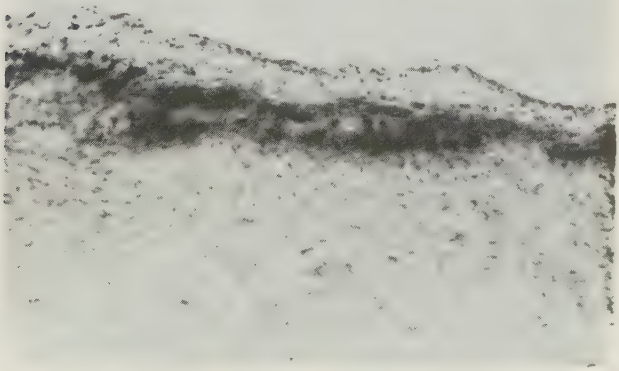


Abb. 3 Fortgeschrittene Intimasklerose mit deutlicher Schichtung. Eine ältere, stark verfettete basale Sklerosezone wird von einer jüngeren fibrotischen Zone überlagert.
Abdominalaorta eines 1 1/2 jährigen Schweines;
H-Sudan IV, 160 x

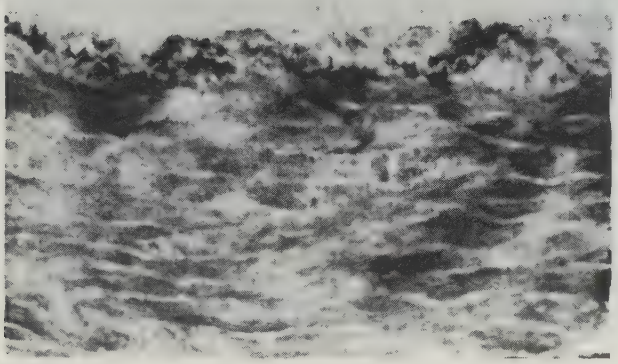


Abb. 4 Phospholipidnachweis in einer arteriosklerotischen Frühveränderung. Deutlich zeigt sich die Akkumulation von Phospholipiden in der Mediamuskulatur und in der Basis der Sklerose.
2 1/2 Jahre altes Schwein.
Bakers Hämatoin, 160 x

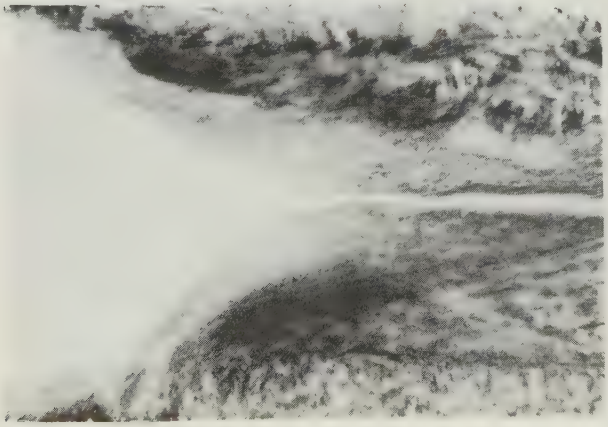


Abb. 5 Herzkranzarterie mit Intimasklerose bei 1 1/2 jährigem Schwein. Die Veränderungen bestehen vorwiegend in einer Zubildung glatter Muskelfasern in der Intima;

H-Sudan IV, 40 x

Abb. 6 Herzkranzarterie mit Intimasklerose im Bereiche einer Arterienabzweigung bei 1 1/2 jährigem Schwein. In der Tiefe der Sklerosepolster ist eine deutliche Mucopolysaccharid-Akkumulation festzustellen.

Toluidinblau pH 3, 2, 40 x

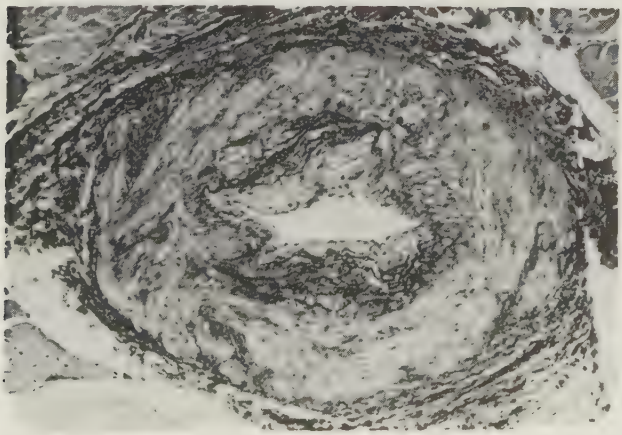


Abb. 7 Frisches Intimaödem auf älterer Intimasklerose in einem intramuralen Kranzarterienast eines 20 Monate alten Schweines.

Elastica-van Gieson, 160 x

Den Herren Professoren Dr. H. Sedlmeier und Dr. E. Dahme gilt mein aufrichtiger Dank für die freundliche Überlassung des Themas und für die vielseitigen Anregungen und Unterstützungen.

Die Beschaffung des umfangreichen Untersuchungsmaterials wäre ohne die Hilfsbereitschaft der Herren Oberveterinärrat Dr. F. Strobl und Veterinärrat Dr. M. Nagler nicht möglich gewesen. Ihnen gilt mein besonderer Dank, ebenso auch Fräulein I. Rothemund, med. techn. Ass., und Herrn A. Steidle, die mir bei der Anfertigung der histologischen Präparate behilflich waren.

Lebenslauf

Am 16. Dezember 1939 wurde ich, Hubert Püschner, als erster Sohn des Tierarztes und Städt. Veterinärrates Dr. Josef Püschner und seiner Ehefrau Maria, geb. Müller, in Teplitz-Schönau im Sudetenland geboren. Nach unserer Vertreibung aus der Heimat im Herbst 1946 besuchte ich von 1946 bis Anfang 1950 die Volksschule in Köthen (Sachsen-Anhalt). Nach der Rückkehr meines Vaters aus der Kriegsgefangenschaft übersiedelten wir nach Mittelfranken in den Landkreis Schwabach, wo ich zunächst in Rohr (Mfr.) und dann in Schwabach von 1950 bis 1952 den Volksschulbesuch fortsetzte. Im Jahre 1952, nach der Versetzung meines Vaters zum Schlacht- und Viehhof München, trat ich in die damalige Oberschule in Kurzform (jetzt Deutsches Gymnasium) in München-Pasing ein, an welcher Anstalt ich am 15. Juli 1959 das Zeugnis der Reife erhielt.

Mit dem Winter-Semester 1959/60 begann ich an der Universität München das Studium der Tiermedizin und bestand hier die tierärztliche Prüfung im Juli 1964.

Vom 1. September 1964 bis 30. November 1964 war ich Veterinärpraktikant am Institut für Tierpathologie der Universität München, Vorstand: Professor Dr. H. Sedlmeier.

Mit den Arbeiten zur vorliegenden Dissertation war ich an diesem Institut von Dezember 1961 bis Ende 1964 beschäftigt.